

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LA BIÒPSIA SELECTIVA DEL GANGLI SENTINELLA EN EL CÀNCER DE MAMA: PRESENT I FUTUR

Anna DOMÈNECH-VILARDELL

Excel·lentíssim Senyor President,
Digníssimes autoritats,
Molt il·lustres senyors acadèmics,
Senyores i Senyors:

Voldria que les meves primeres paraules fossin d'agraïment al Tribunal Acadèmic que va fallar el Premi de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya 2012 al meu favor, pel treball titulat *"Riesgo de recurrencia ganglionar y valoración evolutiva en pacientes con carcinoma de mama en estadios precoces y sometidas a la biopsia selectiva del ganglio centinela"*. Moltes gràcies, és per mi una gran satisfacció i un honor entrar a formar part d'aquesta il·lustre institució.

També voldria fer-li un agraïment especial al Dr Domènech Torné, el meu pare i mentor, per que, tal i com vaig dir el dia de la lectura de la meua tesi doctoral, "sense la teua exigència no ho hagués aconseguit mai".

El tema que he triat per aquesta exposició d'ingrés a l'acadèmia és: "La biòpsia selectiva del gangli sentinella: present i futur".

1. CARCINOMA DE MAMA

El càncer de mama és un problema de salut pública molt important, tant per la seva alta incidència com per la mortalitat que ocasiona. A Espanya és la principal causa de càncer i de mortalitat per càncer en la dona d'entre 35 i 45 anys, amb més de 16.000 casos anuals. A Catalunya una de cada 11 dones patirà càncer de mama durant la seva vida i una de cada 33 morirà per la seva causa. No obstant, el pronòstic d'aquestes pacients és millor que en dècades anteriors degut als avenços en el diagnòstic precoç i en el tractament.

. Evolució terapèutica

El tractament del càncer de mama ha estat exclusivament quirúrgic fins fa menys de 50 anys. Al 1970 es va plantejar una nova hipòtesi a partir de la qual els ganglis limfàtics axil·lars metastatitzats havien de ser interpretats com a signes de mal pronòstic en

la relació biològica tumor-hoste i no com la primera estació metastàtica d'una disseminació sistèmica del càncer de mama (Fisher B, 1970).

A més a més, no només es va seguir considerant molt important l'estat dels ganglis axil·lars de cara al pronòstic, si no també de cara a la utilització d'altres tractaments complementaris a la cirurgia. Es van iniciar les primeres tumorectomies amb limfadenectomia i radioteràpia posterior.

Fins ara, la limfadenectomia axil·lar (LDNA) ha format part integral del tractament quirúrgic del carcinoma de mama, tant en la cirurgia conservadora com en la radical. És principalment un procediment de diagnòstic que aporta informació sobre l'estat histològic dels ganglis axil·lars. Els objectius fonamentals són (Greenal MJ, 1994): a) establir un pronòstic, b) determinar el tractament adjuvant i c) evitar les recidives locoregionals. Si bé la LDNA controla la malaltia locoregional, per si sola té poc efecte en la supervivència a llarg termini. A més a més no està exempta de complicacions. Més d'un 50% de les pacients operades experimenten efectes colaterals a curt i llarg termini, tals com lesions nervioses amb aparició de parestèsies, afectació del paquet vasculonerviós del gran dorsal, limfedema crònic, infeccions del braç i entorpiment dels moviments del mateix (Borgstein PJ, 1988; Warmuth M, 1988).

Avui en dia, la introducció i àmplia utilització del cribatge mamogràfic està augmentant la detecció de tumors incipients, infiltrants o in situ, situació que ha comportat una disminució de la mida mitja de les lesions detectades, un augment en la freqüència de detecció de carcinomes in situ i, finalment, una menor afectació ganglionar de l'axil·la. Aquestes pacients, que presenten tumors petits precoçment detectats, són aquelles que es beneficien de la tècnica de la biòpsia selectiva del gangli sentinella (BSGS).

1.2. Pronòstic

Entre els factors pronòstics que s'han relacionat de forma directa amb la supervivència global figuren la mida del tumor i la infiltració tumoral dels ganglis limfàtics (Vaquero Pérez MA, 1998).

L'estat ganglionar axil·lar és el factor pronòstic més important per determinar la supervivència i la recurrència en el carcinoma de mama, doncs és conegut que l'afectació axil·lar en aquestes pacients disminueix la supervivència als 5 anys del 85-95% al 55-70% i comporta que presentin metàstasis a distància amb més freqüència (Boring CC, 1991).

Si els ganglis limfàtics són negatius, la mida tumoral és el factor més potent per predir la recurrència. Les pacients amb tumors petits (<5 mm) tenen una taxa de recidiva inferior al 2%, comparada amb el 20-25% dels tumors més grans.

En els darrers anys ha adquirit especial importància la valoració de característiques pròpies del tumor que, per si soles, proporcionen una valuosa informació pronòstica (Durán HJ, 2007).

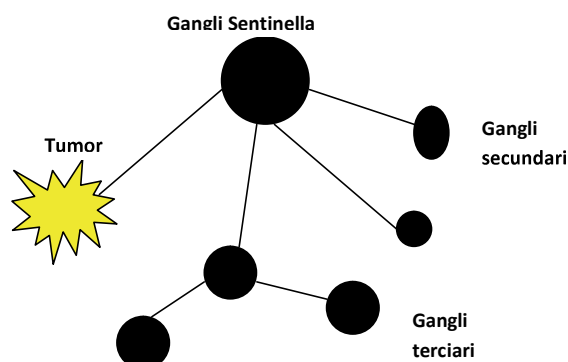
2. LA TÈCNICA DEL GANGLI SENTINELLA

La BSGS ha substituït a la LDNA en la pràctica assistencial de la majoria de centres perquè és tan precisa com la limfadenectomia en l'estadificació axil·lar, proporcionant una correcta predicció de l'estat ganglionar axil·lar global en més del 90% dels carcinomes de mama T1T2N0 menors de 3 cm i la taxa de falsos negatius es troba entre el 0 i el 10% en sèries llargues (Giuliano AE, 1997; Bass SS, 1999). El benefici d'aquests resultats radica en que la LDNA i la mortalitat associada poden evitar-se en pacients amb ganglis sentinella negatius.

2.1. Concepte de gangli sentinella

Es defineix com a *gangli sentinella* al gangli limfàtic que rep de forma directa i en primer lloc el drenatge limfàtic d'una determinada lesió tumoral.

Figura 1. Representació esquemàtica del concepte de gangli sentinella (esquema modificat de Nieweg OE, Ann Surg Oncol 2004;11:169S-173S).



Aquest concepte es fonamenta en la idea de Halsted de la disseminació seqüencial de les cèl·lules a través dels vasos limfàtics, en la que concep que un tumor maligne primari drena inicialment, de forma ordenada i previsible, cap a un gangli limfàtic determinat, denominat gangli sentinella, situat en el conjunt ganglionar d'una regió concreta. Quan ocorre la disseminació metastàtica, les cèl·lules tumorals afectaran en primer lloc a aquest gangli limfàtic i posteriorment a altres ganglis de la mateixa cadena ganglionar (Valdés Olmos RA, 1999).

El terme de gangli sentinella va ser empleat per primera vegada al 1960 per Gould i cols (Gould EA, 1960) en tumors de paròtide. El van definir com un gangli anatòmicament constant; l'anàlisi d'aquest gangli durant la cirurgia del càncer de paròtide determinava si el pacient seria sotmès o no a una dissecció radical del coll.

Al 1977, Ramón Cabañas va propagar el concepte de gangli sentinella mitjançant estudis del drenatge limfàtic del càncer de penis (Cabañas RM, 1977). Igual que Gould, afirmava que el gangli sentinella presentava un lloc anatòmicament fixe en el càncer de penis.

Posteriorment, Cabañas, Morton i cols van introduir l'ús del blau d'isosulfà amb la finalitat de detectar el gangli sentinella durant l'acte quirúrgic en els pacients amb melanoma maligne (Morton DL, 1992).

A principis dels 90 la BSGS va començar a aplicar-se en el càncer de mama, primerament utilitzant colorants vitals i posteriorment, traçadors isotòpics col·loïdals.

En el càncer de mama l'objectiu fonamental de l'aplicació de la tècnica de la BSGS ha estat reduir la morbiditat associada a la LDNA. Si la biòpsia és negativa, la limfadenectomia es pot evitar, amb la conseqüent

disminució de la morbiditat. Quan el gangli sentinella està lliure de malaltia s'accepta que els altres ganglis limfàtics tampoc contindran metàstasis, al considerar-se com a mínimes les possibilitats de metàstasis "en salt". Quan el gangli sentinella presenta cèl·lules tumorals hi ha un risc elevat de que els ganglis limfàtics secundaris també en continguin i la dissecció limfàtica regional està indicada (Valdés Olmos, RA 1999).

2.2. Traçadors

2.2.1. *Colorants vitals:*

S'han descrit nombrosos tipus de colorants vitals, com el blau d'isosulfà (Lymphazurin®), el blau vital (patent blue V® o Alphazurine 2G®), el blau de metilè, el feniloxalat (cylume®) i la fluoresceïna. No tots són òptims per la BSGS, donat que alguns, com el blau de metilè, presenten una pobre difusió per via limfàtica (Morton DL, 1992). Els marcadors limfàtics fidedignes haurien de ser apolars i poc hidrosolubles, com el blau d'isosulfà o el blau vital, que són els més empleats. No obstant, s'han descrit nombrosos efectes secundaris, d'entre els que destaquen urticària (Cox CE, 2000; Kuerer HM, 2001; Sadiq TS, 2001; Montgomery LL, 2002), eritema, edema perioral (Cimmino VM, 2001; Lyew MA, 2000), dessaturació d'oxigen (Momeni R, 2004) i anafilàxia (Cimmino VM, 2001; Longnecker S, 1985; Albo D, 2001). Pel contrari, a excepció de la ulceració en la pell en els casos d'injecció subdèrmica, no s'han descrit reaccions d'hipersensibilitat secundàries al blau de metilè, pel que és la millor alternativa al blau d'isosulfà (Thevarajah S, 2005).

En general, la taxa de detecció del gangli sentinella que s'aconsegueix amb l'ús exclusiu de colorants vitals no arriba als nivells òptims, arribant únicament al 90% en mans expertes. Per altra banda, l'ús de colorants vitals presenta una sèrie d'inconvenients. En primer lloc, donat que s'ha d'identificar la via limfàtica aferent i arribar al gangli sentinella a través d'una dissecció àmplia de teixits, en ocasions implica una cirurgia agressiva que excedeix la que persegueix en si el concepte de gangli sentinella. Per altra banda, en ocasions, durant la cirurgia es requereix la injecció repetida de colorant, al menys cada 20 minuts, ja que el colorant no sempre queda ben fixat al gangli i "transita".

2.2.2. *Radiotraçadors:*

L'alternativa als colorants vitals són el col·loides marcats amb isòtops radioactius.

2.2.2.1. *Comportament biològic dels col·loides:*

Els col·loides estan constituïts per partícules neutres i biològicament inertes, que es marquen amb ^{99m}Tc . Després de ser injectades en l'espai intersticial, són absorbides en petita proporció pels vasos limfàtics i arriben ràpidament als ganglis limfàtics, on són retingudes mitjançant atrapament o fagocitosi pels macròfags, fet que ocorre en el si subcapsular. Els factors més importants que influeixen en la migració del traçador són:

a) la mida de la partícula

Les partícules menors de 5 nm poden travessar la membrana capil·lar, fet que provocaria l'absència de migració per via limfàtica i una captació considerable de traçador per part del fetge i de la melsa. Les partícules de mides entre 5 i 100 nm s'associen amb una visualització òptima dels canals limfàtics i dels ganglis limfàtics. Les de mida superior als 100 nm queden retingudes a l'espai intersticial del punt d'injecció i mostren escassa o nul·la migració (Eshima D, 2000; Vazquez A, 1999), fet que comportaria una menor visualització dels ganglis limfàtics i inclús una absència de visualització. Tot ell podria provocar una infraestimació del nombre de ganglis sentinella.

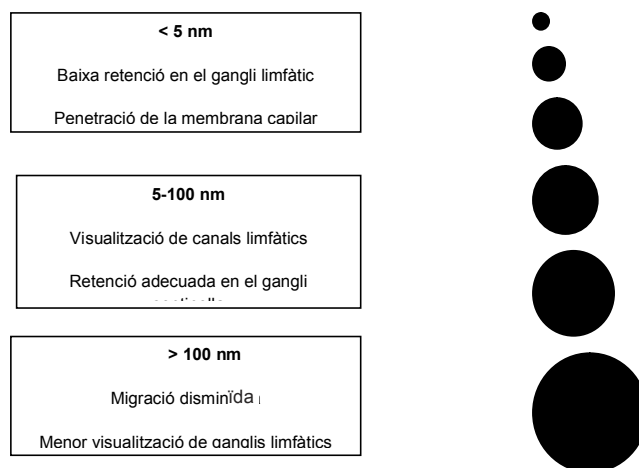


Figura 2. Resum esquemàtic dels avantatges i limitacions de la linfogammagrafia en funció de la mida de la partícula utilitzada (*Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. P.J. Ell, S.S. Gambhir).

b) el nombre de partícules injectades.

Influeix tant en la taxa d'absorció des del lloc d'injecció com en la fagocitosi pels macròfags dels ganglis (Griffin FM JR, 1975). La fagocitosi macrofàgica mediada per receptors pot incrementar-se per

l'activació d'un important nombre de receptors degut a un major nombre de partícules. Tenint en compte aquest fet, optimitzar la dosi de traçador i concentració de partícules, disminuint el volum de dilució estàndard de 4 ml a 2 ml també comporta un increment substancial de la captació pels ganglis limfàtics en la majoria de pacients amb carcinoma de mama. D'aquesta manera, es visualitzen més cadenes limfàtiques durant un període de temps més llarg.

2.2.2.2. Radiotraçador ideal:

El radiotraçador ideal per a la realització de la BSGS hauria de complir les següents característiques: una ràpida i gairebé completa reabsorció limfàtica des del lloc d'injecció, la seva acumulació selectiva en el gangli sentinella i mínima en els ganglis limfàtics secundaris, econòmic i fàcilment assequible, no al·lèrgic ni irritant (Vera DR, 1997).

La mida de la partícula ha de ser suficientment petita per que permeti el seu pas a la circulació limfàtica i suficientment gran per ser atrapada i retinguda pel gangli limfàtic.

Taula 1. Radiotraçadors per limfogammagrafia i mida de les partícules

Radiotraçador	
Rang de mida de la partícula (nm)	
99mTc-albúmina sèrica humana	2-3
99mTc-dextran	2-3
99mTc-DTPA-mannosyl-dextran	6-8
99mTc-sulfur col·loïdal antimoni	3-30
198Au-col·loïde	5-30
99mTc-sulfur col·loïdal filtrat	15-50
99mTc-nanocoloide d'albúmina humana	5-80
99mTc-sulfur col·loïdal no filtrat	100-400
99mTc-fluorur d'estany	50-600
99mTc-fitat d'estany	200-1000
99mTc-microcoloide d'albúmina h.	200->1000

2.2.2.3. Administració dels traçadors:

Tampoc existeix un consens establert en quan a la dosi a administrar, el volum total de la injecció i la via d'administració. Aquests tres paràmetres estan força relacionats entre si, essent probablement el lloc d'injecció el que condiciona l'elecció dels altres.

Dosi

S'han utilitzat des de dosis tan petites (Veronesi U, 2001) com 0.2 mCi (7 MBq) fins a dosis de 10 mCi (370 MBq) (van derEnt FW, 1999), depenen del lloc d'injecció i de l'interval de temps que ha passat des de la injecció fins la intervenció quirúrgica. S'utilitzen dosis més altes quan s'administra per via intratumoral. Això és degut a que la fracció de radiocol·loïde que s'incorporarà al drenatge limfàtic del tumor serà menor. En general, la dosi més freqüentment utilitzada varia entre 0.5-3 mCi.

Volum d'injecció

Segons alguns autors (Paganelli G, 1998) un volum de 0.4 ml és suficient, mentre que volums elevats (3-4 ml) poden causar altes pressions en el lloc d'injecció (interstici) que col·lapsen els canalicles limfàtics. Pel contrari, s'ha vist que augmentar el volum d'injecció i la dosi de traçador, augmenta el percentatge de ganglis limfàtics detectats (Krag DN, 1998).

Lloc d'injecció

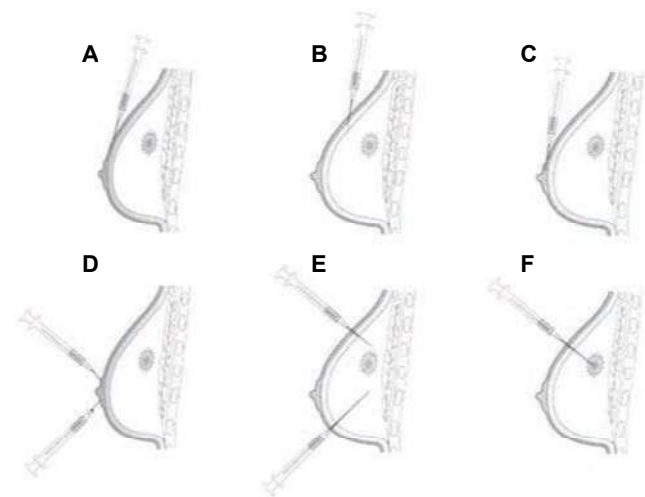


Figura 3. Representació gràfica de la injecció del traçador en el càncer de mama (*Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. P.J. Ell, S.S. Gambhir).

Tècniques cutànies: A) Intradèrmica B) Subcutània C) Subareolar D) Periareolar. Tècniques intramamàries: E) Peritumoral F) Intratumoral.

Tampoc existeix un acord establert sobre quina és la millor via d'administració, podent ser profunda (peritumoral i intratumoral) o superficial (intra/subdèrmica i periareolar/subareolar).

L'elecció del tipus d'injecció s'ha d'adequar als objectius d'estadificació dels grups oncològics dels diversos hospitals. La taula 2 resumeix de manera esquemàtica les àrees de drenatge limfàtic visualitzades segons el lloc d'injecció utilitzat. Quan s'ha adoptat la decisió d'abordar tant els ganglis axil·lars com els no axil·lars per l'estadificació, es justifica l'elecció de les tècniques d'injecció profundes. Amb l'objectiu d'una estadificació precisa, i tenint en compte la nova classificació TNM, hauria de realitzar-se la injecció peritumoral o intratumoral, ja que són les que garanteixen un percentatge important de visualització de ganglis sentinella en localitzacions extraaxil·lars. Per altra banda, els grups que promouen la utilització de les vies superficials descriuen la seva facilitat i l'escàs impacte clínic que representa el percentatge de ganglis sentinella metastàtics extraaxil·lars.

S'ha de tenir en compte, a més a més, l'accessibilitat del lloc d'injecció. Si és directament accessible, com és el cas dels tumors palpables, el temps entre la injecció i l'adquisició gammagràfica pot ser òptim. No obstant, quan el tumor no és palpable la injecció del radiotracador ha de realitzar-se mitjançant guia ecogràfica o estereotàxia, fet que requereix una estreta col·laboració entre el metge nuclear i el radiòleg i allarga el procediment.

Taula 2. Àrees de drenatge limfàtic visualitzades segons el lloc d'injecció del radiotracador.

ZONA DE DRENATGE (detecció gangli Sentinella)		
LLOC INJECCIÓ	AXIL·LA	MAMÀRIA INTERNA
SUPERFICIAL	+++	+/-
PROFUNDA	+++	+++

2.2.2.4. Adquisició gammagràfica:

Existeix controvèrsia en quan a la importància de la realització de la limfogammagrafia prequirúrgica, la qual proporciona un mapa del drenatge limfàtic de cada pacient, amb la possibilitat de detectar ganglis sentinella en localitzacions inesperades. Alguns autors afirmen que el seu rendiment es escàs i afegeix certa complicació a la tècnica (Mc Masters KM, 2000). No

obstant, la majoria dels autors la recomanen donat que la seva utilitat no només radica en la diferenciació entre el gangli sentinella i els secundaris, sino que és fonamental per visualitzar drenatge limfàtic extraaxil·lar (Paradelo C, 1999).

2.2.2.5. Sondes gammadetectors:

Són equips portàtils dissenyats per detectar radiacions ionitzants, de gran ús en l'àmbit de la cirurgia radioguiada. Es componen de dos elements: l'anàlitzador i la sonda gammadetectora.

La sonda ideal hauria de tenir les següents característiques: 1) elevada sensibilitat; 2) excel·lent col·limació; 3) blindatge adequat; 4) petita mida; 5) simplicitat d'ús i 6) baix cost.

3. ESTAT ACTUAL I PERSPECTIVES DE FUTUR

L'estat ganglionar axil·lar és el factor pronòstic més important per determinar recurrència tumoral i supervivència en pacients amb carcinoma primari de mama. Avui en dia, la BSGS ha reemplaçat la LDNA en la pràctica clínica donat que: 1) és tan acurada com la LDNA en l'estadificació axil·lar; 2) proporciona una correcta predicció de l'estat ganglionar axil·lar global en > 90% dels carcinomes invasius de mama T1T2N0 < 3 cm i quan es centra en tumors ≤10 mm assoleix quasi el 100%; i 3) la taxa de falsos negatius és del 0 al 10% en series llargues. D'aquests resultats se'n conclou que la morbiditat associada a la LDNA es pot evitar en els pacients amb ganglis sentinella negatius.

No obstant, la LDNA segueix sent la pràctica habitual en els casos en els que el gangli sentinella es troba afectat per metastàsis, ja que identifica correctament les metastàsis ganglionars i manté el control regional.

En el 50-65% dels casos, però, l'únic gangli afectat és el gangli sentinella, pel que es comença a posar en dubte el benefici d'una limfadenectomia completa.

La biologia del càncer es coneix molt més en el moment actual que no pas quan es va introduir la LDNA. Alguns factors biològics poden influir en la predilecció d'algunes cèl·lules tumorals per envair selectivament ganglis limfàtics i no les vísceres, mentre que alguns tipus tumorals metastatitzen a uns certs òrgans i no a d'altres. Reconèixer la complexitat de la biologia tumoral ha canviat el maneig terapèutic del càncer, amb més ús de teràpies sistèmiques per tractar cèl·lules tumorals ocultes. Conseqüentment, la decisió d'administrar teràpia sistèmica es veu influenciada per una varietat de factors relacionats amb el propi pacient

i el tumor, amb l'estat ganglionar tumoral influenciant, però no dictant necessàriament l'ús de quimioteràpia.

S'han desenvolupat una varietat d'algoritmes per ajudar als clínics a decidir quins pacients es poden beneficiar de la LDNA i quins no. La revisió de dades sobre seguiment i epidemiologia mostra que l'ús de la LDNA en el cas de metàstasis en el gangli sentinella ha disminuït en els darrers anys. Cap estudi ha demostrat el benefici o el perjudici pel que fa a la supervivència si s'evita la LDNA quan el gangli sentinella és positiu.

El Febrer de 2011, Giuliano i cols (Giuliano AE, 2011) van publicar un estudi randomitzat amb 891 pacients amb carcinoma de mama i gangli sentinella positiu en el que van analitzar el benefici real de realitzar una LDNA. Van concloure que la LDNA no és més beneficiosa que la BSGS sola pel que fa al: a) control local; b) temps lliure de malaltia i c) supervivència global, i que la única informació addicional que aporta la LDNA és el nombre de ganglis que contenen metàstasis. No obstant, aquesta informació no canvia el tractament en la majoria de situacions i augmenta la morbiditat.

Per tant, la LDNA pot no ser justificable en pacients amb carcinoma de mama T1T2N0 i metàstasis diagnosticades en el gangli sentinella que son tractades amb cirurgia conservadora de la mama, radioteràpia completa de la mama i teràpia sistèmica adjuvant.

REFERÈNCIES

Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-398.

Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-94.

Borgstein PJ, Meijer S. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;228:720-3.

Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics 1991. *CA Cancer J Clin* 1991;41:19-36.

Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.

Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy- a common event. *Surgery* 2001;130:439-442.

Cox CE, Salud C, Harrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1759-1777.

Durán HJ, Bellón JM. Role of surgery in metastases from breast cancer. *Cir Esp*. 2007;82(1):3-10.

Eshima D, Fauconnier T, Eshima L, Thonback JR. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy : including dosimetry and radiation considerations. *Semin Nucl Med* 2000;30:25-32.

Fisher B. The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. *Curr Probl Surg* 1970;1-53.

Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow JAMA. 2011 Feb 9;305(6):569-75.

Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-78.

Greenal MJ. Cancer of the breast. En: Morris PJ, Malt R. OXFORD TEXTBOOK OF SURGERY. Volumen 1. Nueva York: Oxford University Press Inc:1994;808-838.

Griffin FM Jr, Griffin JA, Leider JE, Silverstein SC. Studies on the mechanism of phagocytosis I. Requirements of circumferential attachment of particle-bound ligands to specific receptors on the macrophage plasma membrane. *J Exp Med* 1975;142:1263-1282.

Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Eng J Med* 1998;339:941-946.

Kuerer HM, Wayne JD, Ross MI. Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping. *Surgery* 2001;129:119-120.

Longnecker SM, Guzzardo MM, Van Voris LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* 1985;4:219-221.

Lyew MA, Gamblin TC, Ayoud M. Systemic anaphylaxis associated with intrammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-1146.

Mc Masters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231:724-731.

Momeni R, Ariyan S. Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye: a controlled prospective study. *Ann Surg Oncol* 2004;11:434-437.

Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-388.

Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Store FK et al. Technical details of intraoperative Lymphatic

mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-399.

Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. Q J Nucl Med 1998;42:49-53.

Paradelo C, Fraile M, Ferrándiz C, Alastrué A, Bigatà X. La linfogammagrafía en el estudio de los patrones de drenaje linfático en los pacientes con melanoma. Med Clin 1999;113:281-284.

Sadiq TS, Burns WW 3rd, Taber DJ, Darritz L, Olilla DW. Blue urticaria: a previously unreported adverse event associated with isosulfan blue. Arch Surg 2001;136:1433-1435.

Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Am J Surg 2005;189:236-239.

Valdés Olmos RA, Jansen L, Muller SH, Hoefnagel CA, Nieweg O. Aportación de la Medicina Nuclear al estudio del drenaje linfático y la identificación del ganglio centinela en oncología. Rev Esp Med Nucl 1999;18:111-121.

Van der Ent FW, Kengen RA, van del Pol HA, Hoofwijk AG. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast

cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. Eur J Surg Oncol 1999;25:24-9.

Vaquero Pérez MA, Pérez Robledo JP, Rodríguez Montes JA, Granado de la Fuente A, García-Sancho Martín L. Cirugía conservadora del cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Cir Esp 1998;64:531-535.

Vázquez A, Piera C. Coloides en linfogammagrafía: aplicación al ganglio centinela. Rev Esp Med Nucl 1999;18:457-464.

Vera DR, Wisner ER, Stadalnik RC. Sentinel node imaging via a nonparticulate receptor-binding radiotracer. J Nucl Med 1997;38:530-535.

Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. Eur J Cancer 2001;37:454-458.

Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. Cancer 1998;83:1362-1368.